



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(21) A bejelentés ügyszáma: 1488/86
(22) A bejelentés napja: 1986. 01. 31.
(23) Módosítási elsőbbség: 1994. 07. 01.
(30) Elsőbbségi adatok:
85/00573 1985. 02. 08. SE
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/SE 86/00038
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 86/04584

(40) A közzététel napja: 1991. 09. 30.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2000. 03. 28.

(11) Lajstromszám:

217 619 B

(51) Int. Cl.⁷

C 07 D 295/215

C 07 D 241/04

C 07 D 243/08

C 07 D 401/06

C 07 D 413/06

A 61 K 31/495

A 61 K 31/55

(72) Feltalálók:

Abramo, Aina Lisbeth, Bjärred (SE)
Christensson, Erik Gunnar, Lund (SE)
Fex, Tomas, Lund (SE)
Olsson, Knut Gunnar, Malmö (SE)

(73) Szabadalmas:

PHARMACIA & UPJOHN AB, Stockholm (SE)

(74) Képvisező:

DANUBIA Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.,
Budapest

(54) **Fenoxi-alkil- vagy tiofenoxi-alkil-oldalláncot tartalmazó piperazin-
karboxamidok, hatóanyagként e vegyületeket tartalmazó gyógyászati
készítmények, és eljárás ezek előállítására**

KIVONAT

A találmány szerinti (I) általános képletű piperazin-
karboxamid-származékok és gyógyászatilag megfelelő
savaddíciós sóik képletében

R₁ jelentése hidrogén- vagy halogénatom, vagy tri-
fluor-metil-csoport,

X jelentése oxigén- vagy kénatom,

R₂ és R₃ jelentése egymással azonosan vagy eltérően
hidrogénatom vagy 1–7 szénatomos alkilcsoport,

m értéke 2 vagy 3,

Y jelentése oxigén- vagy kénatom,

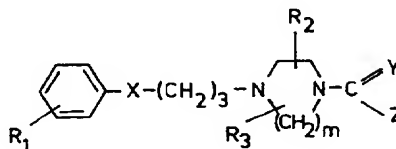
Z jelentése –NR₄R₅, (a) vagy (b) általános képletű
csoport, amely csoportokban R₄ és R₅ jelentése
egymással azonosan vagy eltérően hidrogénatom,
1–7 szénatomos alkil-, 3–8 szénatomos cikloalkil-,
hidroxi-(1–7 szénatomos alkil)- vagy fenilcsoport,
n értéke 0, 1, 2 vagy 3,

R₆ jelentése hidrogénatom vagy 1–7 szénatomos
alkilcsoport,

p értéke 2 vagy 3,
ahol az alkilcsoport egyenes vagy elágazó szénláncú le-
het.

A találmány szerinti gyógyászati készítmények, ame-
lyek többek között mentális rendellenességek kezelésére
alkalmasak, hatóanyagként a fenti vegyületeket tartal-
mazzák.

A találmány vonatkozik továbbá a fenti vegyületek
és gyógyászati készítmények előállítására is.



(1)

HU 217 619 B

A találmány tárgya új I általános képletű piperazin-karboxamid-származékok és gyógyászatilag megfelelő savaddíciós sóik és hatóanyagként e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények, valamint eljárás előállításukra.

A napjainkban mentális rendellenességek kezelésére alkalmazott gyógyszerek többségének különböző káros mellékhatása van. Az antipszichotikus készítmények általában extrapiramidális szimptomákat okoznak és hosszú időn át tartó kezelésnél mozgászavart idézhetnek elő. Az antidepresszánsok gyakran a szívre ártalmasak, és a nyugtatószerek kábító tulajdonsággal is rendelkeznek.

Célul tűztük ki olyan új, mentális rendellenességek kezelésére alkalmas gyógyszerkészítmények előállítását, amelyek mentesek a fent felsorolt mellékhatásoktól.

Célkitűzésünket oldalláncban fenoxi-alkil- vagy tiofenoxi-alkil-csoportot tartalmazó piperazin- és homopiperazin-karboxamidok előállításával valósítottuk meg.

A 2 037 745 számú brit szabadalmi leírásban gyógyászati célokra alkalmas piperazin-karboxamidokat ismertetnek. Ezek a vegyületek a találmány szerinti eljárással előállított vegyületektől abban különböznek, hogy a 4-es helyzetben erősen liofil sajátosságú 4,4-difenil-butil-csoportot tartalmaznak. Ezek a vegyületek a farmakológiai kísérletekben nagyon aktívnak bizonyultak a noradrenalin és a szerotonin hatásának felerősítésében (például muricid sajátosság gátlása), ami nem várt mellékhatásokat, mint például aneroxigén hatást okozhat.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek esetében a modellkísérleteknek az eredményei azt mutatják, hogy ezeknek a vegyületeknek az alkalmazásánál a mellékhatások száma sokkal kedvezőbb.

4-es helyzetben butiro-fenon-oldallánccal helyettesített piperazin-karboxamidokat ismertetnek a Collect. Czech. Chem. Commun., 1975, 40 (4), 1218–30. irodalmi helyen. A butiro-fenon-oldallánc kémiaiilag alapvetően különbözik a fenoxi-alkil- vagy tiofenoxi-alkil-csoporttól. A szerzők az ismertetett vegyületekről azt állítják, hogy csak nagyon nagy dózisoknál fejtenek ki hatást a központi idegrendszerre.

A 2 367 067 számú francia és a 8100852–6 számú svéd szabadalmi bejelentésekben fenoxi-alkil-oldalláncot tartalmazó piperazinszármazékokat ismertetnek, de ezek közül egyik sem piperazin-karboxamid-származék. A francia leírásban a vegyületek másodlagos hatások nélküli analgetikus hatását ismertetik (lásd 1. oldal, 20–24. sor).

A találmány szerinti új I általános képletű piperazin-karboxamid-származékok képletében R_1 jelentése hidrogén- vagy halogénatom, vagy trifluor-metil-csoport, X jelentése oxigén- vagy kénatom, R_2 és R_3 jelentése egymással azonosan vagy eltérően hidrogénatom vagy 1–7 szénatomos alkilcsoport, m értéke 2 vagy 3, Y jelentése oxigén- vagy kénatom, Z jelentése $-NR_4R_5$, a vagy b általános képletű csoport, amely csoportokban R_4 és R_5 jelentése egy-

mással azonosan vagy eltérően hidrogénatom, 1–7 szénatomos alkil-, 3–8 szénatomos cikloalkil-, hidroxi-(1–7 szénatomos alkil)- vagy fenilcsoport, n értéke 0, 1, 2 vagy 3,

5 R_6 jelentése hidrogénatom vagy 1–7 szénatomos alkilcsoport, p értéke 2 vagy 3.

A találmány tárgya az I általános képletű vegyületek gyógyszerészetileg megfelelő savaddíciós sói is.

10 Fenti szubsztituensjelentésekben halogénatom alatt fluor-, klór- és brómatomot értünk.

A találmány szerinti eljárással előállított I általános képletű vegyületek bázikus jellegűek, és ily módon gyógyszerészetileg megfelelő savakkal savaddíciós sókká alakíthatók. A savaddíciós savak kialakításához savként alkalmazhatunk például szervetlen savakat, úgymint hidrogén-kloridot, hidrogén-bromidot, kénsavat, salétromsavat vagy foszforsavat, vagy szerves savakat, úgymint ecetsavat, propánsavat, glikolsavat, tejsavat, malonsavat, oxálsavat, borostyánkőssavat, fűmársavat, borkőssavat és citromsavat.

A savaddíciós sókat alkáliakkal kezelve szabad bázis formává alakíthatjuk vissza.

A találmány szerinti I általános képletű vegyületek 25 közül előnyösek azok, amelyek képletében R_1 jelentése halogénatom vagy $-CF_3$, és az R_1 szubsztituens meta- vagy para-helyzetben kapcsolódik.

Ha R_1 jelentése halogénatom, akkor ez előnyösen fluor- vagy klóratom, még előnyösebben fluoratom.

30 Abban az esetben, ha R_1 jelentése $-CF_3$, akkor előnyös, ha ez meta-helyzetben kapcsolódik.

Előnyös továbbá, ha X jelentése oxigénatom, és R_2 és R_3 jelentése hidrogénatom.

35 Abban az esetben, ha R_2 és R_3 jelentése 1–7 szénatomos alkilcsoport, akkor az előnyösen metil- vagy etilcsoport, előnyösebben metilcsoport.

Előnyös, ha m értéke 2. Y jelentése előnyösen oxigénatom.

40 Abban az esetben, ha Z jelentése $-NR_4R_5$ csoport, akkor R_4 és R_5 együttesen előnyösen nem tartalmaz 10-nél több szénatomot.

Előnyösek azok az I általános képletű vegyületek, amelyekben R_4 és R_5 jelentése hidrogénatom, 1–7 szénatomos alkil-, 3–8 szénatomos cikloalkil-, 45 hidroxi-(1–7 szénatomos alkil)-csoport, legelőnyösebben 1–4 szénatomos alkil- vagy 3–6 szénatomos cikloalkilcsoport.

Előnyösek azok az I általános képletű vegyületek, amelyekben a Z jelű szubsztituens nem tartalmaz 50 aszimmetrikus szénatomot.

A találmány szerinti eljárással előállított vegyületek közül különösen előnyösek a következő vegyületek:

4-[3-(p-fluor-fenoxi)-propil]-N-metil-1-piperazin-karboxamid,

55 4-[3-(p-fluor-fenoxi)-propil]-N-etil-1-piperazinkarboxamid,

4-[3-(p-fluor-fenoxi)-propil]-N-ciklopropil-1-piperazinkarboxamid,

60 4-[3-(m-trifluor-metil-fenoxi)-propil]-N-etil-1-piperazinkarboxamid,

4-[3-(p-fluor-fenoxi)-propil]-N-metil-1-piperazin-tiokarboxamid,

4-[3-(p-fluor-tiofenoxi)-propil]-N-etil-1-piperazin-karboxamid,

4-[3-(p-fluor-fenoxi)-propil]-N,N-dimetil-piperazinkarboxamid,

1-morfolino-karbonil-4-[3-(fluor-fenoxi)-propil]-piperazin.

R₂ vagy R₃, vagy mindkettő helyében alkilcsoportot tartalmazó, I általános képletű vegyületek racém elegy formájában vannak, amelyből az enantiomereket rezolválással állíthatjuk elő.

A találmány szerinti I általános képletű vegyületek és gyógyszerészetileg megfelelő sóik mentális rendellenességek, mint például pszichózis, depresszió és szorongás kezelésére alkalmazhatók. Ezek a vegyületek például hatásosan alkalmazhatók szkizofréniá, mániás elmezavar vagy szenilitás, akaratlan vagy szervi elmebaj, valamint pszichózis, depresszió és szorongás megelőzésére és/vagy kezelésére.

A találmány szerinti I általános képletű vegyületek szorongást és feszültséget okozó pszichoszomatikus rendellenességek enyhítésére is alkalmazhatók.

A találmány szerinti új vegyületek használhatók agresszív magatartás megelőzésében vagy kezelésében, amely magatartás együtt járhat szellemi elmaradottsággal és/vagy zavart viselkedéssel, és az agresszió egyéb, kóroktanilag ismert vagy ismeretlen megnyilvánulásaival.

A találmány szerinti vegyületek hatásosan alkalmazhatók állatok, különösen disznók agresszív viselkedésének kezelésében. Ezek a vegyületek állatok csoportjában elősegítik a természetes hierarchia agressziós viselkedés nélküli kialakulását, továbbá használhatók szorongó és feszült állapotban lévő állatok megnyugtására.

A találmány szerinti vegyületek hatása tisztán limbikus profilú, és ily módon nem okoznak extrapiramidális mellékhatásokat.

Ez a tény abból is következik, hogy egerek amfetaminnal indukált helyzetváltoztatását gátolják anélkül, hogy blokkolnák az amfetaminnal előidézett sztereotípiákat. A hímnemű egerekben előidézett agresszió gátlása annak az eredménye, hogy ezek a vegyületek a limbikus agyi területekre fejtenek ki hatást. A klinikai felhasználásoknál igen fontos, hogy a gyógyszerkészítményeknek ne legyen extrapiramidális mellékhatásuk.

A találmány szerinti vegyületeket hatásos mennyiségekben a humángyógyászatban vagy az állatgyógyászatban szokásos módokon és formában alkalmazhatjuk. Adagolásuk történhet például orálisan, oldatok, emulziók, szuszpenziók, pirulák, tabletták vagy kapszulák formájában, vagy gyógyszerészetileg megfelelő hordozóanyagokkal kombinálva parenterálisan steril oldatok formájában. Parenterális adagolási módnál a hatóanyagot gyógyszerészetileg megfelelő steril folyadék, mint például víz vagy egy megfelelő olaj, mint például arachinsavval kombinálva alkalmazzuk.

A találmány szerinti vegyületeket adagolhatjuk készletetett felszívódást biztosító készítmények formájában is.

A találmány szerinti vegyületekből már nagyon kis mennyiségek is hatásosak, így általában már 2 mg, alsó határértéktől felfelé előnyösen 25, 50 vagy 100 mg dózisegység hatásos. Természetesen ennek nagysága függ a beteg állapotától, korától, testsúlyától és a betegség súlyosságától.

A dózisegység 0,1–200 mg, előnyösen 10–50 mg közötti. A napi dózis előnyösen 10–400 mg. Az egyes egyéneknek adható dózis mennyiségét az orvos, illetve állatorvos határozhatja meg, az előírásoknak megfelelően.

Az I általános képletű vegyületeket az alábbi eljárásváltozatokkal állíthatjuk elő:

a) eljárásváltozat

15 Egy X általános képletű vegyületet, amelynek képletében R₁, X, R₂, R₃ és m jelentése a fentiekben megadott, egy V általános képletű izocianáttal vagy egy VI általános képletű izotiocianáttal reagáltatunk, a képletekben R₄ jelentése a fentiekben megadott. A reakciót a 20 hasonló típusú reakcióknál szokásosan alkalmazott körülmények között végezhetjük. Bizonyos esetekben egy megfelelő bázis adagolásával elősegíthetjük a reakciót. Ez a bázis savképződés esetében a savat semlegesítheti.

b) eljárásváltozat

25 Egy IV általános képletű vegyületet, amelynek képletében R₁, X, R₂, R₃, m és Y jelentése a fentiekben megadott, L jelentése kilépőcsoport, egy Z–H általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol a képletben Z jelentése a fentiekben megadott. A reakciót standard 30 körülmények között végezzük. Abban az esetben, ha L jelentése távozó csoport és/vagy a Z–H általános képletű vegyület nukleofil jellegű, akkor a Z–H vegyületet előnyösen nagy feleslegben alkalmazzuk, és/vagy a reakcióelegyet hosszabb időn át melegítjük.

35 A X általános képletű intermediert az 5. reakcióegyenlettel vázolt eljárással a következőképpen állíthatjuk elő:

Egy IV általános képletű vegyületet, amelynek képletében R₁, R₂, R₃, X és m jelentése a fentiekben megadott, egy XI általános képletű vegyülettel, amelynek 40 képletében L és Y jelentése a fentiekben megadott, és L' jelentése egy megfelelő távozó atom vagy csoport, mint például halogénatom, fenoxi- vagy helyettesített fenoxicsoport, úgymint p-nitro-fenoxi-csoport, reagáltatunk. Általában L és L' legalább egyikének jelentése 45 halogénatom. A reakciót általában egy inert oldószeres közegben játszátjuk le egy megfelelő bázis, amely a keletkező savval reagál, adagolása mellett.

A IV általános képletű intermediert a 6. reakcióvázlattal szemléltetett eljárással állíthatjuk elő oly módon, hogy egy II általános képletű vegyületet, amelynek 50 képletében R₁, X és M jelentése a fentiekben megadott, és M jelentése egy megfelelő távozó csoport, mint például halogénatom, alkil- vagy arilszulfonát-csoport, egy XII általános képletű, feleslegben alkalmazott aminnal, 55 amelynek képletében R₂, R₃ és m jelentése a fentiekben megadott, reagáltatunk az N-alkilezéseknél szokásosan alkalmazott körülmények között.

A találmány szerinti vegyületeket és eljárást a korlátozás igénye nélkül az alábbi példákon keresztül mu-

tatjuk be. A vegyületeket két számból álló „a:b” kódszámmal láttuk el, ahol az „a” alatti szám annak a példának a sorszáma, amely szerint a vegyületet előállítottuk; a „b” alatti szám pedig az előállított vegyület sorszámát jelenti.

Az előállított vegyületek szerkezetét NMR-spektrum, tömegspektrum és elemanalízis alapján azonosítottuk.

1. példa

3,6 g (0,015 mol) 1-[3-(p-fluor-fenoxi)-propil]-piperazint feloldunk 20 ml toluolban, majd az oldatot jégfürdő alkalmazásával lehűtjük. 0,9 g (0,015 mol) metil-izocianátot feloldunk 35 ml toluolban, majd a kapott oldatot a fenti oldathoz 15 perc alatt hozzásepegtetjük. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre hagyjuk felmelegedni, majd az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk. A maradékot toluol-ligroin elegyből átkristályosítjuk. 4,2 g 4-[3-(p-fluor-fenoxi)-propil]-N-metil-1-piperazin-karboxamidot (1:1) kapunk. Olvadáspontja: 122–123 °C.

A fenti módon előállított vegyület hidrogén-klorid-ját (1:2) a következőképpen állítjuk elő:

4,0 g bázis formájú vegyületet dietil-éter és abszolút etanol elegyében feloldunk, majd az oldathoz feleslegben etanolban oldott hidrogén-kloridot adunk. A hidrogén-klorid-só csapadék formájában az oldatból kiválik. A terméket abszolút etanolból átkristályosítjuk. Hozam: 3,6 g. Olvadáspont: 222–224 °C.

A fenti eljárást követve a megfelelő kiindulási anyagokat alkalmazva a következő vegyületeket állítottuk elő:

- 1:3 4-[3-(p-fluor-fenoxi)-propil]-N-etil-1-piperazin-karboxamid–hidrogén-klorid, olvadáspontja: 211–212 °C,
- 1:4 4-[3-(p-fluor-fenoxi)-propil]-N-ciklopropil-1-piperazinkarboxamid–hidrogén-klorid, olvadáspontja: 217–218 °C,
- 1:5 4-[3-(m-trifluor-metil-fenoxi)-propil]-N-etil-1-piperazinkarboxamid–hidrogén-klorid, olvadáspontja: 196–198 °C,
- 1:6 4-[3-(p-fluor-fenoxi)-propil]-N-metil-1-piperazintiokarboxami–hidrogén-klorid, olvadáspontja: 182–183 °C,
- 1:7 4-[3-(p-fluor-tiofenoxi)-propil]-N-etil-1-piperazinkarboxamid–hidrogén-klorid, olvadáspontja: 195–197 °C,
- 1:8 4-(3-fenoxi-propil)-2,5-transz-dimetil-N-(1-metil-etil)-1-piperazinkarboxamid–hidrogén-klorid, olvadáspontja: 185–186 °C,
- 1:9 4-[3-(p-fluor-fenoxi)-propil]-N-ciklohexil-1-(1,4-diaza-cikloheptánkarboxamid)–hidrogén-klorid, olvadáspontja: 221–224 °C (bomlik),
- 1:10 4-[3-(p-fluor-fenoxi)-propil]-N-fenil-1-piperazinkarboxamid–hidrogén-klorid, olvadáspontja: 202–203 °C.

2. példa

7,0 g (0,03 mol) 1-[3-(p-fluor-fenoxi)-propil]-piperazint feloldunk 45 ml koncentrált ecetsavban. 3,2 g

(0,04 mol) KOCN-t feloldunk 20 ml vízben, majd az oldatot a fenti oldathoz adjuk. A reakcióelegyet szobahőmérsékleten, 20 órán át kevertetjük. Ezután lehűtjük 0 °C hőmérsékletre, majd 5 n nátrium-hidroxid-oldat

- 5 adagolásával meglúgosítjuk. A termék az oldatból lassan kikristályosodik. A kristályos terméket metiléndikloridban feloldjuk, az oldatot vízzel mossuk, majd nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldószert csökkentett nyomáson eltávolítjuk, és a maradék kristályosodó olajat toluol-ligroin elegyből átkristályosítjuk. 5,9 g 4-[3-(p-fluor-fenoxi)-propil]-1-piperazinkarboxamidot kapunk. Olvadáspontja: 98–100 °C.

- 10 A megfelelő hidrogén-klorid előállításához 5,5 g bázist 50 ml abszolút etanol/dietil-éter elegyében oldunk fel. Az oldathoz ezután feleslegben sósavas etanolt adunk. További dietil-éter hozzáadagolására a hidrogén-klorid-só az oldatból kiválik. Izopropanolból átkristályosítjuk. 4,7 g hidrogén-klorid-sót (2:2) kapunk. Olvadáspontja: 209–210 °C

20

3. példa

12,5 g (0,031 mol) p-nitro-fenil-4-[3-(p-fluor-fenoxi)-propil]-1-piperazinkarboxilát, 20 ml dimetil-amin és 20 ml tetrahidrofuran elegyét 0 °C hőmérsékleten három napon át kevertetjük. A reakcióelegyet ezután dietil-éter és víz elegyében megosztjuk. Az éteres fázist kétszer nátrium-karbonát-oldattal és kétszer nátrium-klorid-oldattal mossuk, majd nátrium-szulfáton szárítjuk. Az oldathoz ezután feleslegben sósavas etanolt adunk. A kivált hidrogén-klorid-sót kiszűrjük, és etil-acetát/etanol elegyből átkristályosítjuk.

- 30 5,5 g 4-[3-(p-fluor-fenoxi)-propil]-N,N-dimetil-1-piperazinkarboxamid–hidrogén-kloridot kapunk. Olvadáspontja: 185–187 °C.

- 35 A fenti eljárást alkalmazva (kevésbé reakcióképes aminok esetében a tetrahidrofuran oldószert és a melegítést mellőzve) a megfelelő kiindulási anyagokból a következő vegyületeket állítottuk elő, szabad bázis, illetve megfelelő só formájában izolálva:

- 40 3:2 1-morfolino-karbonil-4-[3-(p-fluor-fenoxi)-propil]-piperazin–hidrogén-klorid, olvadáspontja: 192–193 °C,
- 3:3 1-(4-metil-piperidino-karbonil)-4-[3-(p-fluor-fenoxi)-propil]-piperazin–hidrogén-klorid, olvadáspontja: 216–217 °C,
- 45 3:4 4-[3-(p-fluor-fenoxi)-propil]-N-(2-hidroxi-etil)-1-piperazinkarboxamid–hidrogén-klorid, olvadáspontja: 186–187 °C.

4. példa

25 g (0,105 mol) 1-[3-(p-fluor-fenoxi)-propil]-piperazint feloldunk 300 ml toluolban, majd az oldathoz 20 ml trietil-aminot adunk, és az elegy hőmérsékletét 0 °C hőmérsékletre hűtjük. A reakcióelegyhez ezután

- 55 21,2 g (0,105 mol) p-nitro-fenil-(klór-formiát) és 300 ml toluol elegyét csepegtetjük hozzá. A reakcióelegyből ezután a trietil-amin-hidrogén-kloridot kiszűrjük, és az oldószert vákuum alkalmazásával eltávolítjuk. A maradékot etanolban feloldjuk, és az oldatot egy éjszakán át állni hagyjuk. A termék kikristályoso-

dik. 25 g p-nitro-fenil-4-[3-(p-fluor-fenoxi)-propil]-1-piperazin-karboxilátot kapunk (4:1). Olvadáspontja: 101–102 °C.

5. példa

82 g (0,43 mol) 1-klór-3-(p-fluor-fenoxi)-propánt és 262 g piperazint feloldunk 700 ml izopropanolban, majd a kapott oldatot 16 órán át visszafolyatató hűtő alkalmazásával forraljuk. A reakcióelegyet ezután hagyjuk szobahőmérsékletre lehűlni, és a kivált piperazint kiszűrjük. Az oldószert vákuum alkalmazásával eltávolítjuk, és a maradékot diklór-metánban feloldjuk. Az oldatot telített nátrium-klorid-oldattal mossuk, nátrium-szulfáton szárítjuk, a diklór-metánt csökkentett nyomáson eltávolítjuk, és a maradékot desztilláljuk. 75 g 1-[3-(p-fluor-fenoxi)-propil]-piperazint (5:1) kapunk. Olvadáspontja (6,67 Pa nyomáson) 104–106 °C.

6. példa

A példában a találmány szerinti I általános képletű vegyületek és savaddíciós sóik hatásosságát mutatjuk be mentális rendellenességek kezelésében.

Vizsgálat: indukált agresszív viselkedés izolálása

Yen, C. Y. és társai Arch. Int. Pharmacodyn., 123, 179 (1959) és Valzelli, L., Adv. Pharmacol., 5, 79 (1967) cikkéből ismert, hogy hosszú időn át elkülönített hímnemű egerek párosításakor egymással szemben agresszív viselkedést tanúsítanak. Az összes klinikailag használt és általunk vizsgált neuroleptikum és antidepresszáns gátolja ezt a magatartást, de hatásuk különbözhet. A szorongás elleni készítmények, mint például diazepam, is hatásosak az ilyen típusú viselkedésnél. A vizsgálat klinikai korrelációja jelzi a csillapító- és szorongásellenes hatást csakúgy, mint az antiagresszív sajátosságokat [Duncan, R. L. és társai, J. Med. Chem., 13, 1 (1970)].

Az ilyen típusú agresszió vizsgálata abból a szempontból érdekes, mivel ismert, hogy az emocionális magatartás ilyen típusát az agyban a peremi szerreszekhez lehet lokalizálni [MacLean, P. D., Psychosom. Med., 11, 338 (1949)]. Minden héten 20–22 g testtömegű, hímnemű NMRI egereket Makrolon ketrecekben három hétre elkülönítettünk.

Az állatoknak ad libitum táplálékot adtunk. A ketrecek közé kartonlemez helyezettünk abból a célból, hogy megakadályozzuk a vizuális kapcsolatot.

Az agresszivitás vizsgálatához az egereket semleges területen, egy 14 cm átmérőjű és 14 cm magasságú edényben párosítottuk. Az állatpárt akkor tekintettük agresszívnek, ha mindkét állat – 5 percen belül – a harcolás nyilvánvaló jeleit mutatta. A harcot az ütésekkel és az állatok által adott hanghatásokkal jellemeztük. Amint a harc jeleit észleltük, az állatokat elkülönítettük és saját ketrecükbe visszahelyeztük (minden második egér jelölt).

Ha a két egér közül csak az egyik tanúsított agresszív magatartást, akkor ezt egy másik egérrel párosítottuk. A nem agresszív állatokat tovább nem vizsgáltuk.

A harcoló magatartású egerek gyakorisága 50–100% között mozgott az évjárástól függően. A vizsgálati any-

got 0,2–0,4 ml/20 g dózisban sc. adagoltuk az állatoknak. Az állatokat az injekció után 0,5 órával, 5 perc időtartamig párosítottuk. Az ED₅₀-érték (mg/kg) az a dózis, amely a párok 50%-ánál gátolja az agresszív magatartást.

5 A vizsgálat eredményeit az 1. táblázatban foglaljuk össze.

1. táblázat

Indukált agresszív magatartás izolálása

Vegyület	ED ₅₀ -érték (mg/kg) sc.
1:3	5
Thioridazine ^a	5
Diazepam ^b	6,7

^a=Merk Index, 10. kiadás, 9202

15 ^b=Merk Index, 10. kiadás, 2967

7. példa

A találmány szerinti eljárással előállított, gyógyászatilag hatásos vegyületek formálására a következő példákat adjuk meg:

Kapszulakészítmény	mg
Aktív hatóanyag só formában	10
Laktóz	250
Keményítő	120
25 Magnézium-sztearát	5
összesen	385

Nagyobb hatóanyag-mennyiségeknél a laktóz mennyiségét csökkenteni lehet.

Tablettakészítmény	mg
30 Aktív hatóanyag só formában	10
Burgonyakeményítő	90
Kolloid szilícium-dioxid	10
Talkum	20
Magnézium-sztearát	2
35 Zselatin 5 tömeg%-os vizes oldat	25
összesen	157

Parenterális bevitelhez szükséges vizes oldatokat a találmány szerinti eljárással előállított vízdoldható, gyógyászatilag megfelelő hatóanyagokból készíthetünk. Ezekben a készítményekben a hatóanyag mennyisége 0,5–5 tömeg%. Ezek az oldatok tartalmazhatnak még stabilizálóanyagokat és/vagy pufferszereket. Az oldatokat dózisegységeként ampullákba tölthetjük.

A gyógyászati készítmények a találmány szerinti eljárással előállított, gyógyászatilag hatásos vegyületeken kívül egyéb, gyógyászatilag hasznos anyagokat is tartalmazhatnak.

50 SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Az (I) általános képletű piperazinkarboxamid-származékok és gyógyászatilag megfelelő savaddíciós sóik, ahol a képletben

55 R₁ jelentése hidrogén- vagy halogénatom, vagy trifluor-metil-csoport,

X jelentése oxigén- vagy kénatom,

R₂ és R₃ jelentése egymással azonosan vagy eltérően hidrogénatom vagy 1–7 szénatomos alkilcsoport,

60 m értéke 2 vagy 3,

Y jelentése oxigén- vagy kénatom,

Z jelentése $-NR_4R_5$, (a) vagy (b) általános képletű csoport, amely csoportokban R_4 és R_5 jelentése egymással azonosan vagy eltérően hidrogénatom, 1–7 szénatomos alkil-, 3–8 szénatomos cikloalkil-, hidroxil-(1–7 szénatomos alkil)- vagy fenilcsoport, n értéke 0, 1, 2 vagy 3,

R_6 jelentése hidrogénatom vagy 1–7 szénatomos alkilcsoport,

p értéke 2 vagy 3,

ahol az alkilcsoport egyenes vagy elágazó szénláncú lehet.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R_1 , R_2 , R_3 , X, Y, m és n jelentése az 1. igénypontban megadottakkal megegyező,

Z jelentése $-NR_4R_5$ vagy (a) általános képletű csoport, amely csoportokban R_4 és R_5 jelentése hidrogénatom, metil-, etil-, 3–6 szénatomos cikloalkil- vagy hidroxil-etil-csoport, R_6 jelentése metilcsoport.

3. Az 1. vagy 2. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R_2 és R_3 jelentése hidrogénatom, R_1 , X, Y, Z és m jelentése a fentiekben megadottakkal megegyező.

4. Az 1–3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében m értéke 2, R_1 , R_2 , R_3 , X, Y és Z jelentése a fentiekben megadottakkal megegyező.

5. Az 1–4. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében X és Y jelentése oxigénatom, R_1 , R_2 , R_3 , Z és m jelentése a fentiekben megadottakkal megegyező.

6. Az 1–5. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületek, amelyek képletében R_1 jelentése fluoratom, R_2 , R_3 , X, Y, Z és m jelentése a fentiekben megadottakkal megegyező.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyületek körébe tartozó következő vegyületek:

4-[3-(p-fluor-fenoxi)-propil]-N-metil-1-piperazinkarboxamid,

4-[3-(p-fluor-fenoxi)-propil]-N-etil-1-piperazinkarboxamid,

4-[3-(p-fluor-fenoxi)-propil]-N-ciklopropil-1-piperazinkarboxamid,

4-[3-(m-trifluor-metil-fenoxi)-propil]-N-etil-1-piperazinkarboxamid,

4-[3-(p-fluor-fenoxi)-propil]-N-metil-1-piperazintio-karboxamid,

4-[3-(p-fluor-tiofenoxi)-propil]-N-etil-1-piperazinkarboxamid,

4-[3-(p-fluor-fenoxi)-propil]-N,N-dimetil-1-piperazinkarboxamid,

1-morfolino-karbonil-4-[3-(p-fluor-fenoxi)-propil]-piperazin.

8. Gyógyászati készítmények, amelyek hatóanyagként egy vagy több (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható savaddíciós sóját tartalmaznak egy, a gyógyszerészetben szokásosan alkalmazott hordozóanyaggal és/vagy kívánt esetben egyéb gyógyászati hatóanyaggal együtt.

9. Eljárás (I) általános képletű piperazin-karboxamid-származékok és gyógyászatilag megfelelő savaddíciós sóik előállítására, a képletben

R_1 jelentése hidrogén- vagy halogénatom, vagy trifluor-metil-csoport,

X jelentése oxigén- vagy kénatom,

R_2 és R_3 jelentése egymással azonosan vagy eltérően hidrogénatom vagy 1–7 szénatomos alkilcsoport, m értéke 2 vagy 3,

10 Y jelentése oxigén- vagy kénatom,

Z jelentése $-NR_4R_5$, (a) vagy (b) általános képletű csoport, amely csoportokban R_4 és R_5 jelentése egymással azonosan vagy eltérően hidrogénatom, 1–7 szénatomos alkil-, 3–8 szénatomos cikloalkil-, hidroxil-(1–7 szénatomos alkil)- vagy fenilcsoport, n értéke 0, 1, 2 vagy 3,

R_6 jelentése hidrogénatom vagy 1–7 szénatomos alkilcsoport,

p értéke 2 vagy 3,

20 ahol az alkilcsoport egyenes vagy elágazó szénláncú lehet,

azzal jellemezve, hogy

a) egy (IV) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R_1 , R_2 , R_3 , X és m jelentése a tárgyi körben megadott, egy (V) általános képletű izocianáttal vagy egy (VI) általános képletű izotiocianáttal reagáltatunk, a képletben R_4 jelentése a tárgyi körben megadott; vagy

b) egy (X) általános képletű vegyületet, amelynek képletében R_1 , R_2 , R_3 , m, X és Y jelentése a fentiekben megadott, L jelentése kilépőcsoport, egy Z–H általános képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol a képletben Z jelentése a tárgyi körben megadott, és kívánt esetben a kapott (I) általános képletű vegyületet savaddíciós sóvá alakítjuk.

35 10. A 9. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_1 , R_2 , R_3 , X, Y, m és n jelentése a 9. igénypont tárgyi körében megadottakkal megegyező,

Z jelentése $-NR_4R_5$ vagy (a) általános képletű csoport, amely csoportokban R_4 és R_5 jelentése hidrogénatom, metil-, etil-, 3–6 szénatomos cikloalkil- vagy hidroxil-etil-csoport, R_6 jelentése metilcsoport, azzal jellemezve, hogy megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatunk.

45 11. A 9. vagy 10. igénypont szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_2 és R_3 jelentése hidrogénatom, R_1 , X, Y, Z és m jelentése a fentiekben megadottakkal megegyező, azzal jellemezve, hogy megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatunk.

50 12. A 9–11. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében m értéke 2, R_1 , R_2 , R_3 , X, Y és Z jelentése a fentiekben megadottakkal megegyező, azzal jellemezve, hogy megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatunk.

55 13. A 9–12. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében X és Y jelentése oxigénatom, R_1 , R_2 , R_3 , Z és m jelentése a fentiekben megadottakkal

megegyező, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatunk.

14. A 9–13. igénypontok bármelyike szerinti eljárás olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, amelyek képletében R_1 jelentése fluoratom, R_2 , R_3 , X, Y, Z és m jelentése a fentiekben megadottakkal megegyező, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatunk.

15. A 9. igénypont szerinti eljárás

4-[3-(p-fluor-fenoxi)-propil]-N-metil-1-piperazinkarboxamid,

4-[3-(p-fluor-fenoxi)-propil]-N-etil-1-piperazinkarboxamid,

4-[3-(p-fluor-fenoxi)-propil]-N-ciklopropil-1-piperazinkarboxamid,

4-[3-(m-trifluor-metil-fenoxi)-propil]-N-etil-1-piperazinkarboxamid,

4-[3-(p-fluor-fenoxi)-propil]-N-metil-1-piperazintio-karboxamid,

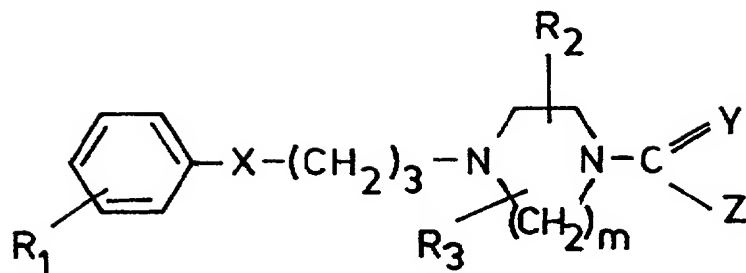
4-[3-(p-fluor-tiofenoxi)-propil]-N-etil-1-piperazinkarboxamid,

4-[3-(p-fluor-fenoxi)-propil]-N,N-dimetil-1-piperazinkarboxamid,

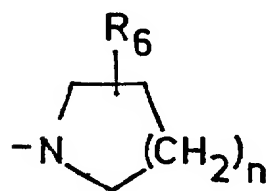
5 1-morfolino-karbonil-4-[3-(p-fluor-fenoxi)-propil]-piperazin

előállítására, *azzal jellemezve*, hogy megfelelő kiindulási anyagokat reagáltatunk.

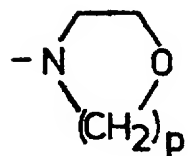
10 16. Eljárás gyógyászati készítmény előállítására, *azzal jellemezve*, hogy valamely, a 9. igénypont szerinti eljárással előállított (I) általános képletű vegyület(ek)et vagy e vegyületek gyógyászatilag megfelelő savaddíciós sóját, a képletben R_1 , R_2 , R_3 , X, Y, Z és m jelentése a 9. igénypontban megadott, a gyógyszerészeti szokásosan alkalmazott segédanyagokkal gyógyászati készítménnyé alakítunk.



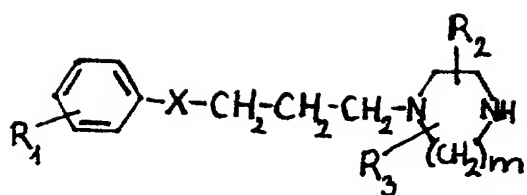
(I)



(a)



(b)



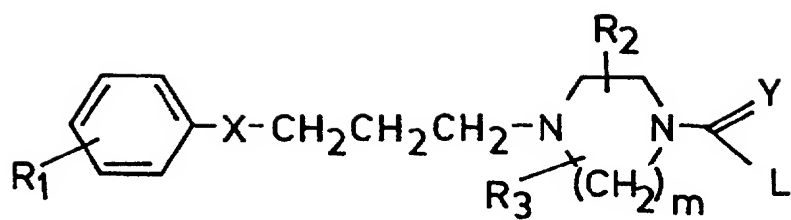
(IV)

$R_4 - \text{NCO}$

(V)

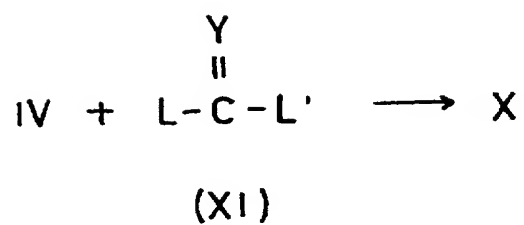
$R_4 - \text{NCS}$

(VI)



(X)

5. reakcióvázlat



6. reakcióvázlat

